



BIOMARCADORES Y BIOSENSORES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER

Lucrecia Casado Lira

FARMACIA UCM

Junio 2017

INTRODUCCIÓN

La **enfermedad del Alzheimer (EA)** es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual, cuyo curso es progresivo. En los pacientes con EA, existe pérdida neuronal y la presencia de dos alteraciones típicas:

- **OVILLO NEUROFIBRILAR:** es una lesión intracelular que afecta principalmente a neuronas piramidales, está formado por neurofilamentos y proteína tau hiperfosforilada.
- **PLACAS NEURÍTICAS:** focos microscópicos de depósitos extracelulares cuyo componente principal es la proteína beta-amiloide ($A\beta$).

También existe una alteración en los niveles de dos neurotransmisores: **ACETILCOLINA** ↓ y **GLUTAMATO** ↑

- ❖ **BIOMARCADOR:** sustancia o molécula química que se puede medir y evaluar como un indicador de procesos normales o patológicos. Puede utilizarse para diagnosticar una enfermedad, para establecer su gravedad, para seguir su progresión o para monitorizar la respuesta a medidas terapéuticas.
- ❖ **BIOSENSOR:** biomarcadores de neuroimagen cuyo fundamento se basa en la introducción de moléculas en el organismo con afinidad por un biomarcador bioquímico, pudiendo ser detectado mediante una técnica de imagen desde el exterior.
- ❖ **TERAGNÓSTICO:** pequeñas moléculas que poseen propiedades de diagnóstico y terapéuticas.

OBJETIVOS

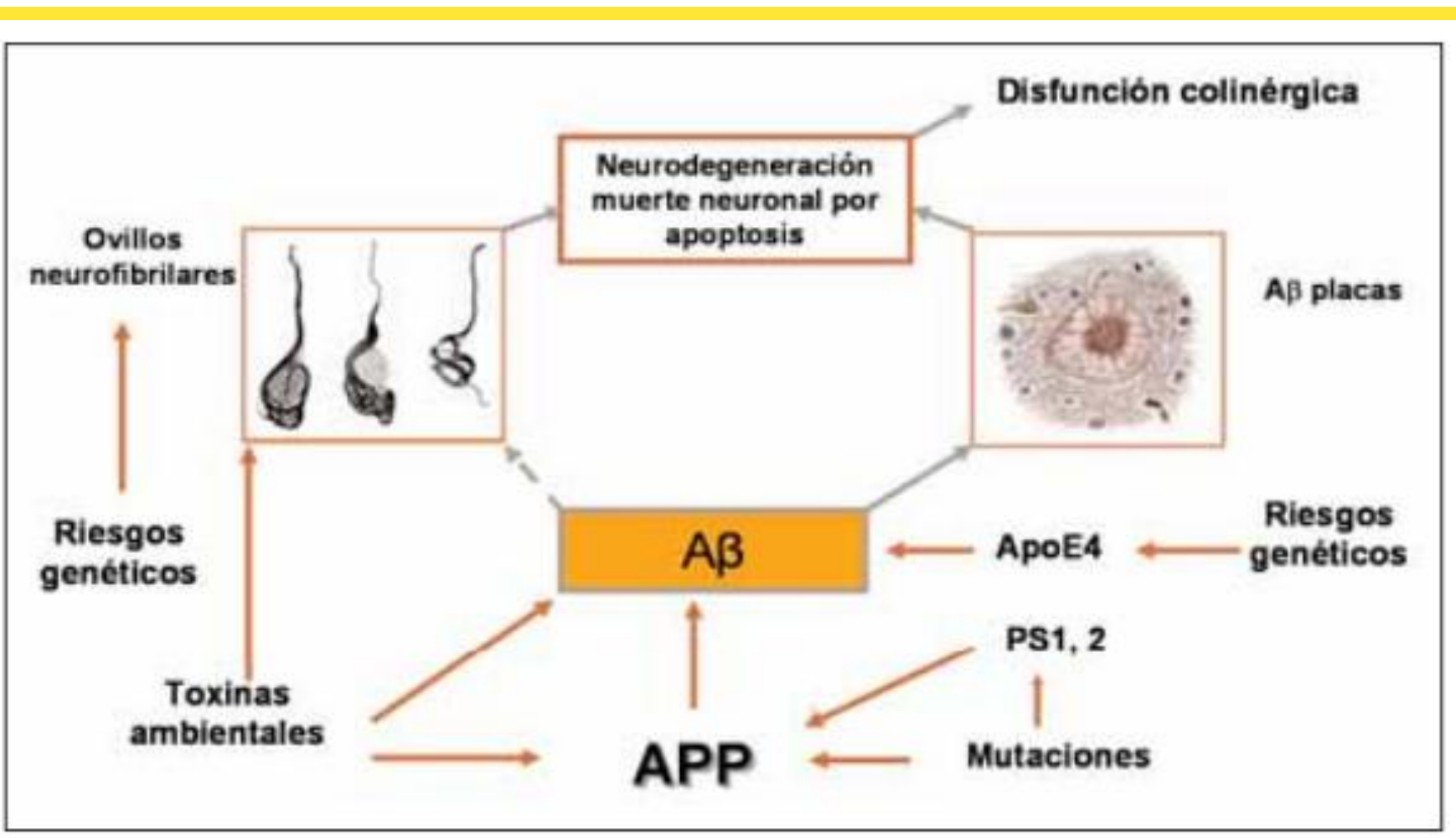
- Etiopatogenia y posibles abordajes terapéuticos
- Tratamiento farmacológico utilizado actualmente
- Biomarcadores, biosensores y teragnósticos utilizados para el diagnóstico de la EA

MATERIAL Y MÉTODOS

- Revisión bibliográfica.
- Bases de datos: Google Académico, Pub Med y Scifinder
- Artículos publicados entre los años 1999 y 2017

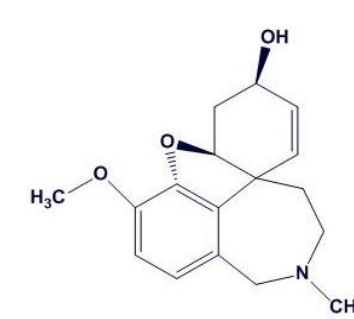
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ETIOPATOGENIA

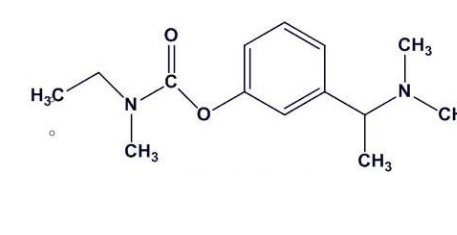


2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

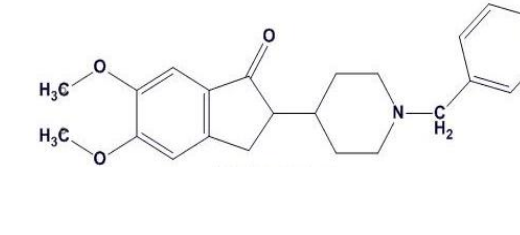
- Tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado: INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA



Molécula 1



Molécula 2

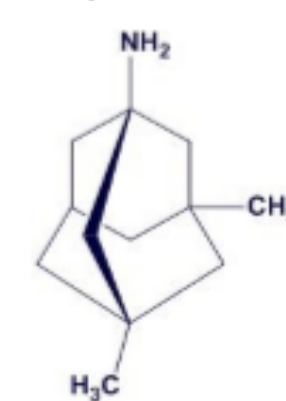


Molécula 3

Molécula 1: Galantamina
Molécula 2: Rivastigmina
Molécula 3: Donepezilo

- Tratamiento de los síntomas de grado moderado a grave: ANTAGONISTA DEL RECEPTOR NMDA

Regulación
niveles de
glutamato



MEMANTINA

3. DIAGNÓSTICO

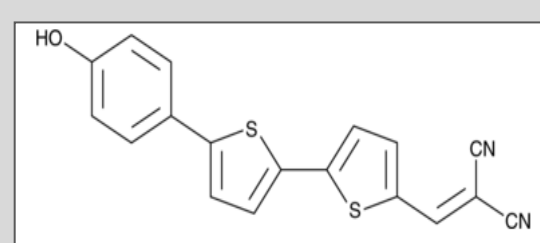
BIOSENSORES → ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA

Emisión en la región NIR (diseño molecular): reducir intervalo HOMO-LUMO

- Sistemas π : dobles enlaces conjugados y anillos aromáticos → molécula plana.
- Sistemas "push pull", grupos donadores y aceptores de electrones como grupos terminales.

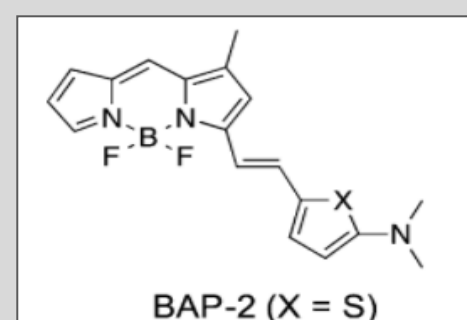
NIAD-4

- ✓ Buena unión a placas $A\beta$.
- X Emisión débil en la región NIR.



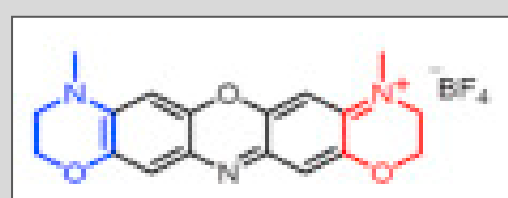
BAP-2

- ✓ Buena absorción y eliminación.
- ✓ Mayor afinidad por $A\beta$.
- X Retención en pericráneo.



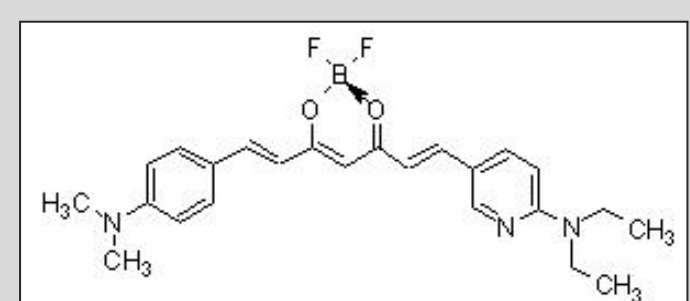
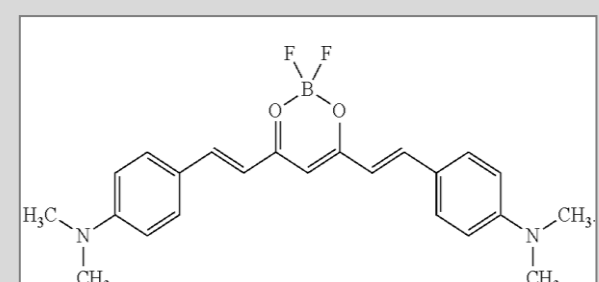
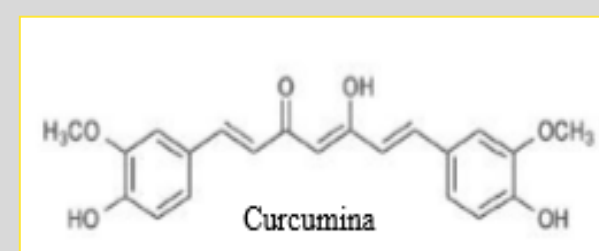
AOI-987

- ✓ Visualización de placas *in vivo*.
- X Menor afinidad por fibras $A\beta$.
- X Baja intensidad de fluorescencia.



CRANAD-2

- ✓ Unión específica a placas $A\beta$.
- X Bajo poder penetración en cerebro.
- X Fluorescencia de reflectancia de imágenes, baja resolución.

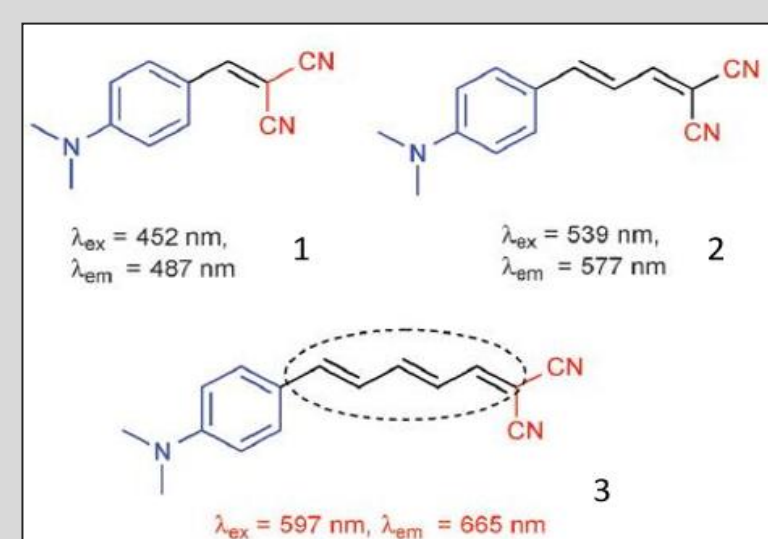


CRANAD-58

- ✓ Detección de imágenes de especies solubles $A\beta$.
- ✓ Monitorización enfermedad desde sus inicios.
- X Imposible validación unión.

DANIRs

- ✓ Estabilidad en suero humano.
- ✓ Baja toxicidad.
- ✓ Aumento fluorescencia a mayor unión a placas.
- ✓ Excelente afinidad a los agregados $A\beta$.
- ✓ Velocidad de lavado rápido de sonda no unida.



BIOMARCADORES EN LCR

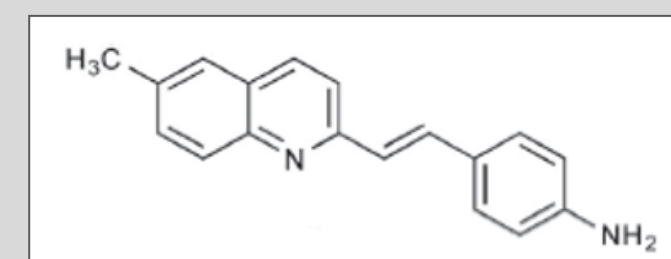
- Niveles de proteína β amiloide: $A\beta_{42}$ disminuido.
- Tau total y tau fosforilada: ambas elevadas.
- Combinaciones de $A\beta_{42}$ y fosfo-tau.

AGENTES TERAGNÓSTICOS

Presentan cualidades tanto diagnósticas, como terapéuticas

ESTIRQUINOLINA

- ✓ Emisión en la región NIR.
- ✓ Afinidad por placas βA .



CONCLUSIONES

- Los fármacos existentes para tratar la enfermedad no detienen la pérdida neuronal.
- Importancia del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas con capacidad de actuar sobre nuevas dianas clave en la EA.
- Diagnóstico precoz → biomarcadores y biosensores.
- Moléculas más prometedoras → DANIRs y estilquinolinas.

BIBLIOGRAFIA

- Staserini M, Martin MA, Bolognesi ML, Menéndez JC. Imaging of β -amyloid plaques by near infrared fluorescent tracers: a new frontier for chemical neuroscience. *Chem Soc Rev* **2015**; 44(7): 1807-1819
- Herrera-Rivero M., Hernández Aguilar M.Elena, Manzo J., Aranda-Abreu E. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Rev Neurol* **2010**; 51: 153-64
- L. Gandía, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijo, J.M. González-Rubio, R. de Pascual, J. Rojo, L. Tapia. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* **2006**; 42: 471-77
- Martin-Carrasco M. Biomarcadores en la enfermedad del Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *PSICOGERIATRIA* **2009**; 1: 101-14
- M. Martín-Carrasco. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *PSICOGERIATRIA* **2009**; 1: 101-14